



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑩ **Offenlegungsschrift**
DE 198 37 678 A 1

⑤1 Int. Cl. 7:
G 01 N 33/50
A 61 F 13/15

②1 Aktenzeichen: 198 37 678.2
②2 Anmeldetag: 19. 8. 1998
④3 Offenlegungstag: 2. 3. 2000

DE 198 37 678 A 1

⑦1 Anmelder:
Rubitec Gesellschaft für Innovation und
Technologie der Ruhr-Universität Bochum mbH,
44801 Bochum, DE; Streckert, Hans Jürgen, Dr.,
58452 Witten, DE

⑦2 Erfinder:
Streckert, Hans-Jürgen, Dr., 58452 Witten, DE;
Tappe, Dietmar, Dipl.-Biol., 44339 Dortmund, DE

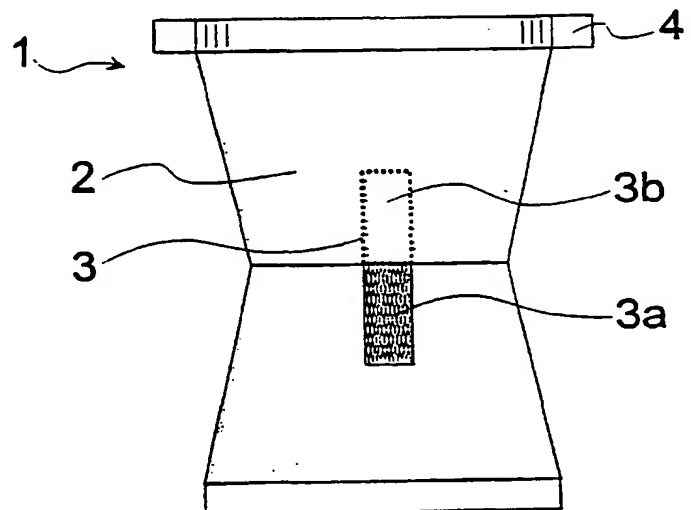
⑤6 Entgegenhaltungen:
US 54 68 236
US 51 69 757
WO 95 26 161 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Indikatoreinrichtung

⑤7 Die Erfindung betrifft eine Indikatoreinrichtung zum diagnostischen Nachweis von in Stuhl und/oder Urin enthaltenden bakteriellen und/oder viralen und/oder mykotischen Erregern. Um die Probennahme zu vereinfachen und das Testverfahren als ganzes zu beschleunigen, schlägt die Erfindung vor, daß ein Teststreifen (3) mit einer auf spezifische Erreger sensitiven Detektorzone (3a) in einer Windel (1) anbringbar ist, wobei sich die Detektorzone (3a) unterhalb einer flüssigkeitsdurchlässigen Windelmembrane (2) befindet, die auf der körperzugewandten Innenseite der Windel (1) angeordnet ist.



DE 198 37 678 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Indikatoreinrichtung zum diagnostischen Nachweis von in Stuhl und/oder Urin enthaltenen, bakteriellen und/oder viralen und/oder mykotischen Erregern.

Mittels entsprechend sensibilisierter Tests lassen sich – beispielsweise bei Verdacht auf gastrointestinale und/oder Harnwegsinfektion – die dann im Stuhl und/oder Urin enthaltenen Erreger nachweisen. Die Konsistenz des Stuhls macht dabei zunächst eine Extraktion der wässrigen Bestandteile durch Zentrifugieren und Filtrieren erforderlich, um eine analysefähige Probe zu erhalten. Urinproben müssen zunächst aufgefangen werden. Die Verwendung von Urinbeuteln ist jedoch beim Kleinkind problematisch.

Bisher bekannte diagnostische Verfahren sehen z. B. die Auswertung der gewonnenen Probensuspension mittels Elisa-Tests unter Verwendung von Titerplatten oder dergleichen vor. Diese Tests sind hochsensibel, allerdings nur unter Laborbedingungen durchführbar.

Gastrointestinale und/oder Harnwegsinfektionen können zu schweren Krankheitsbildern einschließlich lebensgefährdender Zustände führen. Daher ist eine sichere und insbesondere schnelle Diagnosemethode mittels geeigneter Indikatoreinrichtungen hier von besonderer Wichtigkeit. Bislang ist es nach dem Stand der Technik jedoch erforderlich, aus dem – regelmäßig in der Windel anfallenden Stuhl – zunächst eine analysefähige Suspension zu gewinnen. Das wird nicht zuletzt dadurch erschwert, daß Windeln in der Regel bewußt so ausgestaltet sind, daß die im Stuhl anfallende Feuchtigkeit durch eine saugfähige Schicht aufgenommen wird. Urin wird ebenfalls von der Windel aufgesaugt. Die für den Erregernachweis nach bisher üblichen Verfahren notwendige Gewinnung einer Stuhlsuspension oder des Urins aus der Windel unter hygienischen Bedingungen gestaltet sich schwierig.

Das der Erfindung zugrundeliegende Problem liegt angesichts dessen darin, eine Indikatoreinrichtung zur Verfügung zu stellen, die bei Säuglingen einen einfachen, hygienisch vorteilhaften und vor allem raschen Nachweis von Erregern im Stuhl und/oder Urin ermöglicht.

Zur Lösung dieser Problematik wird erfindungsgemäß eine Indikatoreinrichtung vorgeschlagen, bei welcher ein Teststreifen mit mindestens einer auf spezifische Erreger sensitiven Detektorzone in einer Windel anbringbar ist, wobei sich die Detektorzone unterhalb einer flüssigkeitsdurchlässigen Windelmembrane befindet, die auf der körperzugewandten Innenseite der Windel angeordnet ist.

Die Erfindung sieht vor, daß ein Teststreifen, der eine oder mehrere auf spezifische Erreger sensibilisierte Detektorzonen aufweist, unmittelbar in eine Windel integriert wird. Damit erhält man die Möglichkeit, bei Verdacht auf gastrointestinale und/oder Harnwegsinfektionen durch die Benutzung einer erfindungsgemäß ausgestatteten Windel – die man als "Indikatorwindel" bezeichnen könnte – eine hygienische Probenahme zu gewährleisten. Die benetzten Teststreifen können unmittelbar nach der Entnahme in einem Schnelltestverfahren entwickelt werden. Hiermit ist die Diagnose innerhalb weniger Minuten erhältlich. Die damit erreichte Zeitersparnis zu einer herkömmlichen Diagnosestellung nach Einsendung der Probe in ein diagnostisches Labor ist beträchtlich.

Ein besonderer Vorteil der Erfindung besteht darin, daß die Probe zur Diagnose nicht gesondert isoliert und/oder aufgearbeitet werden muß. Die Inkubation erfolgt nämlich quasi "in situ". Hierzu wird ausgenutzt, daß die oberste, das heißt mit dem Körper in Berührung kommende Schicht der Windel in der Regel membranartig ausgeformt ist, um anfal-

lende Flüssigkeiten möglichst schnell und effektiv von der Körperoberfläche abzuleiten. Feste Bestandteile werden dabei zurückgehalten, wobei die Flüssigkeit in tieferliegende Saugschichten durchgelassen wird. Eine solche Windelmembran kann sowohl als feinmaschiges Gewebe, als auch als durchlässige Folie oder dergleichen ausgeführt sein.

Unmittelbar unter dieser ersten Windelmembrane, und zwar im Bereich des Schrittes, wo Stuhl und Urin naturgemäß anfallen, ist bei der Erfindung der Teststreifen mit seiner empfindlichen Detektorzone installiert. Von dem in die Windel abgegebenen Stuhl gelangt somit wie gewünscht ausschließlich der flüssige Bestandteil auf den Teststreifen. Nach der Entnahme des benetzten Teststreifens kann der Nachweis von Erregern unmittelbar erfolgen. Dazu wird der entnommene Teststreifen in einem entsprechend angepaßten Testverfahren entwickelt.

Der besondere Vorteil der erfindungsgemäßen Indikatoreinrichtung liegt folglich darin, daß die Probenaufbereitung bereits bei der Stuhl- bzw. Urinabgabe innerhalb der Windel erfolgt. Nach der Entnahme des zunächst in die Windel integrierten Teststreifens ist der diagnostische Nachweis erheblich früher als nach dem Stand der Technik möglich. Dies bringt einen erheblichen therapeutischen Vorsprung mit sich und ist überdies auch unter seuchenhygienischen Aspekten besonders vorteilhaft.

Eine Umsetzung der erfindungsgemäßen Indikatoreinrichtung ist grundsätzlich bei allen möglichen Ausführungsformen von Windeln denkbar. Vorzugsweise erfolgt jedoch die Anbringung eines Teststreifens in einer Einweg-Windel. Die am Markt erhältlichen Produkte sind nämlich insoweit durchentwickelt, daß durch eine unterhalb der innersten Windelmembrane angebrachte Saugschicht bei der Stuhl- abgabe auftretende Flüssigkeit sicher aufgenommen und gebunden wird. Durch die erfindungsgemäße Anordnung des Teststreifens zwischen der Windelmembrane und der Saugschicht erfolgt die Benetzung der Detektorzone, bevor die Flüssigkeit durch die Saugschicht aufgenommen wird. Die Funktion der Windel wird dadurch also nicht beeinträchtigt. Zugleich ist durch die eingesetzten, hochwertigen Membranwerkstoffe gewährleistet, daß die Detektorzone nicht durch feste Stuhlbestandteile verunreinigt wird.

Zweckmäßigerweise hat die Windel eine flüssigkeitsdichte Außenschicht.

Die Handhabung einer erfindungsgemäß ausgestalteten Windel wird dadurch erleichtert, daß der Teststreifen manuell lösbar befestigt ist. Damit kann dieser zur Analyse ohne Hinzunahme von Werkzeug oder dergleichen einfach entnommen werden. Diesbezüglich sieht eine besonders bevorzugte Lösung vor, daß der Teststreifen einen Handhabungsabschnitt aufweist, der in eingesetzten Zustand nach außen über die Windel vorsteht. Das bedeutet, daß der Teststreifen durch die Saugschicht und gegebenenfalls die flüssigkeitsdichte Außenschicht so nach außen herausgeführt ist, daß er entnommen werden kann, ohne dem Säugling die Windel vorher abnehmen zu müssen. Dadurch ist eine Kontamination durch andere Stuhlbestandteile praktisch ausgeschlossen.

Zweckmäßigerweise erfolgt die Fixierung des in der vorangehend erläuterten Weise angebrachten Teststreifens dadurch, daß der Handhabungsabschnitt auf der Außenseite der Windel abtrennbar befestigt ist. Hierzu kann der Teststreifen selbst mit einer von Hand abreißbaren Perforation versehen sein oder beispielsweise auch mit einem abreißbaren Klebepunkt auf der Außenschicht der Windel fixiert sein. Damit wird gewährleistet, daß der Teststreifen nicht unbeabsichtigt herausfällt oder verloren geht.

Alternativ kann die Außenschicht der Windel ein manuell auftrennbares Entnahmefenster für den Teststreifen aufwei-

sen. Bei dieser Ausführungsform ist der Handhabungsabschnitt des Teststreifens zugänglich, nachdem die Außenhaut der Windel von Hand aufgerissen worden ist. Im Bereich der Entnahmeöffnung ist die Außenschicht zweckmäßigerweise so präpariert, daß dies problemlos möglich ist.

Vorzugsweise wird die Detektorzone des Teststreifens sensitiv bezüglich Erregern von gastrointestinalen und/oder Harnwegsinfektionen ausgebildet.

Damit sind sowohl bakterielle Erreger, wie beispielsweise Salmonellen, Streptokokken, Staphylokokken, Colibakterien und dergleichen, als auch virale Erreger wie Enteroviren, Rotaviren, Adenoviren, Astroviren oder dergleichen zu verstehen. Durch eine Abstimmung der Empfindlichkeit auf bestimmte, klinisch relevante Erreger von gastrointestinalen und/oder Harnwegsinfektionen kann rasch eine erste diagnostische Einordnung erfolgen.

Die Diagnose wird dadurch beschleunigt, daß der Teststreifen in einem Schnelltestverfahren auswertbar ist.

Die Erfindung eröffnet grundsätzlich die Möglichkeit durch die erfindungsgemäße Anordnung alle möglichen Formen von Teststreifen für die unterschiedlichsten Erreger klinisch relevanter Symptome besonders vorteilhaft zum Nachweis der Erreger im Frühstadium einer Infektion zu verwenden. Über die Diagnose von bakteriellen und/oder viralen Infektionen hinaus ist grundsätzlich auch der Nachweis von Mykosen durch entsprechend sensibilisierte Teststreifen denkbar.

Wie dargelegt worden ist, ist die Verwendung erfindungsgemäßer Teststreifen zum Nachweis von Mikroorganismen in der besonderen Anwendung der Indikatorwindel besonders vorteilhaft. Der Einsatz solcher Teststreifen ist jedoch keinesfalls auf diesen Zweck beschränkt, sondern kann beispielsweise auch in der Umwelttechnik, bei der Lebensmittelverarbeitung oder zur allgemeinen Hygieneüberwachung erfolgen. Dazu wird die Detektorzone der Teststreifen beispielsweise auf Salmonellen oder Legionellen sensibilisiert.

Der Teststreifen weist eine Testmembrane mit einer Detektorzone auf, die mit erreger-spezifischen Fängerantikörpern und Hilfsreagenzien vorbehandelt ist. Die Herstellung der Testmembrane erfolgt, indem sie zunächst mit ca. 0,2 µg Fängerantikörper belegt und getrocknet wird. Eine Reaktionskontrolle wird dabei mitgeführt.

Das Schnelltestverfahren zur Auswertung einer benetzten Testmembrane sieht vor, daß diese zunächst für etwa zwei Minuten in eine Detektorantikörperlösung (Peroxidase-markierter Antikörper) getaucht wird- oder alternativ mit Antikörperlösung betropft wird. Nach Auswaschen für 15 sek. in Waschlösung wird die Testmembrane ca. 30 sek. in Substratlösung getaucht und sofort abgelesen.

Statt des Eintauchens in Substratlösung erfolgt bei Verwendung eines biotinylierten Antikörpers zunächst ein Eintauchen in eine Extravidinperoxidase-Lösung für zwei Minuten. Danach erfolgt dann die Behandlung mit Waschlösung und Substratlösung, worauf abgelesen werden kann.

Ein Ausführungsbeispiel des erfindungsgemäßen Teststreifens zur Diagnose von gastrointestinalen Infektionen lautet folgendermaßen:

Verwendete Reagenzien:

Membran:

Pall Nylon 66 Biodyne B, 0,45 µm

Beschichtung:

- ca. 0,2 µg Fängerantikörperlösung und 6 µg/ml Glukoseoxidase in PBS (Glukoseoxidase Sigma: G 6891)

pro Spot aufgeben und trocknen lassen

- Absättigen mit 1% hydrolysierte Gelatine (Sigma) in 0,01 mol/l K_3PO_4 ; 0,15 mol/l NaCl (Zusatz 0,01% Thimerosal) innerhalb 1 h bei RT

Verwendete Antikörper:

Rotavirusnachweis:

10 Monoklonaler Fängerantikörper Ro-F
Markierter monoklonaler Detektorantikörper Ro-D

Adenovirusnachweis:

15 Kaninchen Fängerserum Ad-Rb
Markierter monoklonaler Detektorantikörper Ad-D

Waschpuffer:

20 0,01 mol/l K_3PO_4 ; 0,15 mol/l NaCl unter Zusatz von 0,05% Tween 20 (Sigma)

Substrat:

25 0,39 mol/l TMB (94 mg/l), 0,55 mol/l Glukose in 30% Methanol,
0,035 mol/l Zitronensäure und 0,035 mol/l Na-phosphat, pH 5,0 (TMB: Sigma T 2885).

30 Eine Ausführungsform einer erfindungsgemäß ausgestalteten Windel wird im folgenden anhand der Zeichnungen näher erläutert. Darin zeigen im einzelnen

Fig. 1 eine Ansicht auf die Innenseite einer Einweg-Windel;

35 Fig. 2 einen Querschnitt durch eine Windel gemäß Fig. 1 im angelegten Zustand in seitlicher Ansicht.

Fig. 1 zeigt einen Blick auf die Innenseite einer erfindungsgemäßen Windel, die ausgebreitet dargestellt und als Ganzes mit dem Bezugszeichen 1 versehen ist. Diese ist bevorzugt als Einweg-Windel ausgebildet.

Die in dieser Darstellung oben liegende, beim Anlegen dem Körper zugewandte, flüssigkeitsdurchlässige Windelmembrane 2 ist in der Zeichnung schematisch gerastert dargestellt.

45 Unmittelbar unterhalb der Windelmembrane 2 ist in dem Bereich, in dem üblicherweise die Stuhl- und Urinabgabe erfolgt, ein Teststreifen 3 angeordnet. Dieser hat eine - hier schraffiert dargestellte - Detektorzone 3a, die auf medizinisch relevante, bakterielle und/oder virale Erreger sensibilisiert ist.

Der Teststreifen 3 weist weiterhin einen sich an der Detektorzone 3a anschließenden Handhabungsabschnitt 3b auf, der hier gestrichelt eingezeichnet ist. Dieser Handhabungsabschnitt 3b steht über die Außenseite der Windel 1, in dieser Darstellung also auf der Unterseite, nach außen vor.

55 Zum Anlegen der Windel 1 ist sie mit Befestigungsmitteln 4, wie Klettverschlüssen und dergleichen oder Adhäsionsklebestreifen versehen und weist gegebenenfalls elastische Bündchen oder dergleichen auf.

60 Fig. 2 zeigt eine Windel 1 gemäß Fig. 1 in angelegtem Zustand, wobei dieselben Bezugszeichen Verwendung finden. Darin ist deutlich erkennbar, wie der Teststreifen 3 mit seiner Detektorzone 3a unmittelbar unterhalb der flüssigkeitsdurchlässigen Windelmembrane 2 liegt.

65 Unterhalb der Windelmembrane 2 weist die Windel 1 eine flüssigkeitsaufnehmende Saugschicht 5 auf, beispielsweise ein Vlies oder dergleichen, die nach außen hin mit einer flüssigkeitsdichten Außenschicht 6, beispielsweise einer Folie

oder dergleichen abschließt.

Die Abbildung in Fig. 2 zeigt besonders deutlich, wie der Teststreifen 3 durch die Saugschicht 5 und die Außenschicht 6 mit seinem Handhabungsabschnitt 3b nach außen herausgeführt ist. Dieser ist dort mit einer Perforation oder einem Klebepunkt manuell lösbar auf der Außenschicht 6 fixiert. Diese Verbindung kann im Bedarfsfall leicht von Hand aufgetrennt werden, so daß der Teststreifen 3 nach hinten aus der Windel 1 herausgezogen werden kann, was mit den gestrichelten Pfeilen angedeutet ist.

Die Handhabung der Erfindung erfolgt, indem bei Verdacht auf eine gastrointestinale und/oder Harnwegsinfektion eine Windel 1 wie gewohnt angelegt wird. Bei der Stuhl- und Urinabgabe werden die festen Stuhlbestandteile von der Windelmembrane 2 zurückgehalten, so daß die extrahierte, gegebenenfalls die bakteriellen und/oder viralen Erreger enthaltene Suspension auf die Detektorzone 3a des Teststreifens 3 gelangt. Die überschüssige Flüssigkeit wird wie üblich von der Saugschicht 5 aufgenommen.

Die Detektorzone 3a des Teststreifens 3 ist mit erregerspezifischen Fängerantikörpern und Hilfsreagenzien vorbehandelt.

Unmittelbar nach der Stuhl- bzw. Urinabgabe wird der Handhabungsabschnitt 3b von Hand von der Außenschicht 6 abgetrennt und der benetzte Teststreifen 3 aus der Windel herausgezogen. Die der ausgeschiedenen Flüssigkeit ausgesetzte Detektorzone 3a wird nun in einem Schnelltest entwickelt, so daß innerhalb kürzester Zeit ein Erregernachweis möglich ist.

Die erfindungsgemäße Windel 1 ermöglicht somit eine besonders rasche, unkomplizierte Probennahme. Eine aufwendige Aufbereitung der Probe zur Gewinnung einer analysfähigen Suspension ist nämlich nicht mehr erforderlich. Durch entsprechende Schnelltests ist im Verdachtsfall eine Diagnose auch von medizinischen Laien zu Hause oder ambulant durchführbar, so daß gegebenenfalls schnelle therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden können.

Patentansprüche

1. Indikatoreinrichtung zum diagnostischen Nachweis von in Stuhl und/oder Urin enthaltenen, bakteriellen und/oder viralen und/oder mykotischen Erregern, dadurch gekennzeichnet, daß ein Teststreifen (3) mit einer auf spezifische Erreger sensitiven Detektorzone (3a) in einer Windel (1) anbringbar ist, wobei sich die Detektorzone (3a) unterhalb einer flüssigkeitsdurchlässigen Windelmembrane (2) befindet, die auf der körperzugewandten Innenseite der Windel (1) angeordnet ist.
2. Indikatoreinrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Detektorzone (3a) zwischen der Windelmembrane (2) und einer darunterliegenden, flüssigkeitsaufnehmenden Saugschicht (5) positioniert ist.
3. Indikatoreinrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Windel eine flüssigkeitsdichte Außenschicht (6) aufweist.
4. Indikatoreinrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Teststreifen (3) manuell lösbar befestigt ist.
5. Indikatoreinrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Teststreifen (3) einen Handhabungsabschnitt (3b) aufweist, der in eingesetztem Zustand nach außen über die Windel (1) vorsteht.
6. Indikatoreinrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Handhabungsabschnitt (3b) auf der Außenseite der Windel (1) abtrennbar befestigt ist.

7. Indikatoreinrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Außenschicht (6) der Windel (1) ein manuell auftrennbares Entnahmefenster für den Teststreifen (3) aufweist.

8. Indikatoreinrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Windel (1) als Einweg-Windel ausgebildet ist.

9. Indikatoreinrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Detektorzone (3a) des Teststreifens (3) sensitiv bezüglich der Erreger gastrointestinaler und/oder Harnwegsinfektionen ist.

10. Indikatoreinrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Teststreifen (3) als Einweg-Teststreifen ausgebildet ist.

11. Indikatoreinrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Teststreifen (3) in einem Schnelltestverfahren auswertbar ist.

12. Verwendung eines Teststreifens mit einer auf bakterielle und/oder virale und/oder mykotische Erreger sensitiven Detektorzone zum diagnostischen Nachweis solcher Erreger im Stuhl, gekennzeichnet dadurch, daß der Teststreifen (3) in dem Bereich einer Windel (1) angebracht ist, der den flüssigen Stuhlbestandteilen ausgesetzt ist.

13. Nachweisverfahren zur diagnostischen Feststellung von in Stuhl und/oder Urin enthaltenen, bakteriellen und/oder viralen und/oder mykotischen Erregern, gekennzeichnet durch die Verfahrensschritte, daß ein Teststreifen (3) mit einer auf spezifische Erreger sensitiven Detektorzone (3a) vorzugsweise in einer Windel (1) angebracht wird, wobei die Detektorzone (3a) unmittelbar unterhalb einer flüssigkeitsdurchlässigen Windelmembrane (2) positioniert wird, und daß nach erfolgter Stuhl- und/oder Urinabgabe der Teststreifen (3) aus der Windel (1) entnommen und in einem Schnelltestverfahren entwickelt wird.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

Fig.1

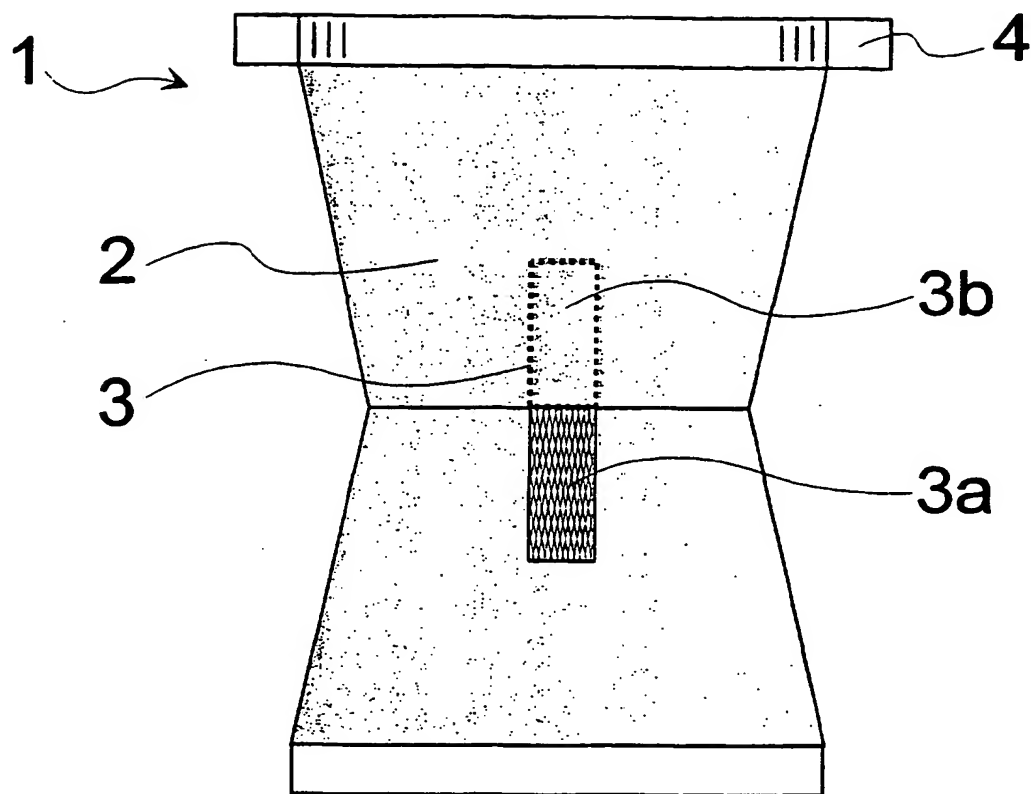
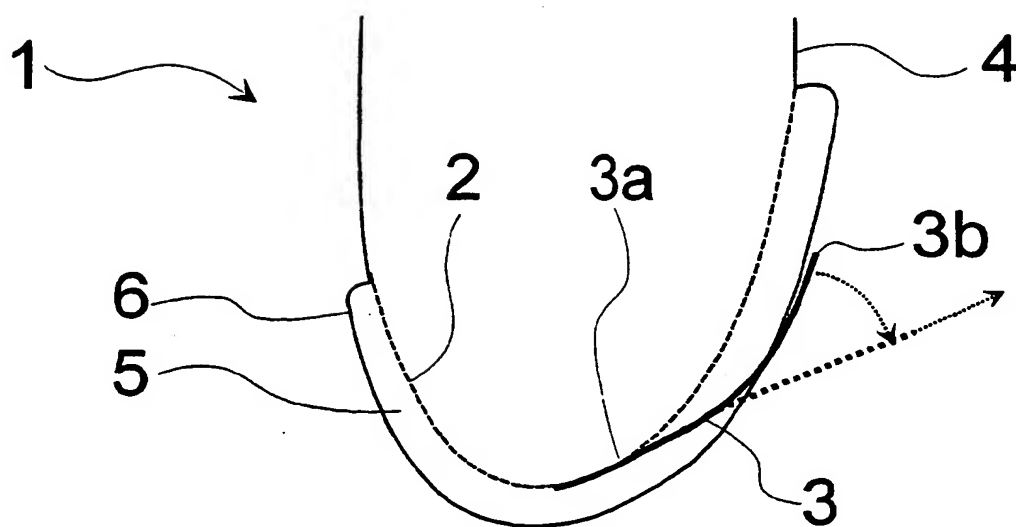


Fig.2



DE 198 376 78

Job No.: 1505-94918

Ref.: DE 19837676

Translated from German by the Ralph McElroy Translation Company
910 West Avenue, Austin, Texas 78701 USA

THIS PAGE BLANK (USPTO)

FEDERAL REPUBLIC OF GERMANY

GERMAN PATENT OFFICE

PATENT NO. DE 198 37 678 A1

(Offenlegungsschrift)

Int. Cl.⁷:

G 01 N 33/50

A 61 F 13/15

Filing No.:

198 37 678.2

Filing Date:

August 19, 1998

Laid Open to Public Inspection:

March 2, 2000

DRAFT
INDICATOR DEVICE

Inventors:

Dr. Hans-Jürgen Streckert

58452 Witten, DE

Dietmar Teppe

44379 Dortmund, DE

Applicants:

Rubitec Gesellschaft für Innovation und

Technologie der Ruhr-Universität Bochum

mbH

44801 Bochum, DE

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Dr. Hans-Jürgen Streckert

58452 Witten, DE

References Cited:

US 54 68 236

US 51 69 757

EO 95 26 261 A1

The following particulars are derived from the documents submitted by the applicant.

Examination request pursuant to § 44 PatG [Patent Act] has been filed.

[Abstract]

The invention pertains to an indicator device for diagnostic detection of bacterial and/or viral and/or mycotic pathogens in the stool and/or urine. To simplify sampling and accelerate the testing process as a whole, the invention proposes that a test strip (3) with a detector zone 3a sensitive to specific pathogens can be mounted in a diaper, detector zone (3a) being located underneath a fluid-permeably diaper membrane (2) that is arranged on the interior of diaper (1) facing the body.

//insert drawing//

The present invention pertains to an indicator device for diagnostic detection of bacterial and/or viral and/or mycotic pathogens in the stool and/or urine.

In case of suspicion of, for instance, infections of the gastrointestinal and/or urinary tracts, the pathogens then contained in the stool and/or urine can be detected by means of appropriately sensitized tests. The consistency of the stool requires an initial extraction of the watery components by centrifugation and filtering in order to obtain an analyzable sample. Urine samples must first be collected. The use of urine bags is problematic for infants, however.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Hitherto known diagnostic methods provide, for instance, for the evaluation of the obtained samples by means of Elisa tests using titer plates or the like. These tests are highly sensitive and can be performed only under laboratory conditions.

Gastrointestinal and/or urinary tract infections can lead to serious clinical pictures, including life-threatening conditions. Thus a safe and, in particular, a quick diagnostic method by means of suitable indicator devices is of particular importance for them. According to prior art, however, it has been necessary until now to initially obtain an analyzable suspension from the stool normally accumulating in diapers. This is complicated not least of all because diapers are as a rule consciously designed such that the moisture which can be drawn out of the stool can be absorbed by an absorptive layer. Urine is likewise absorbed by the diaper. Obtaining a stool suspension or urine from the diaper, necessary pathogen detection until now according to typical methods, is difficult under hygienic conditions.

In view of this, the problem underlying the invention is to provide an indicator device that permits an easy, hygienically advantageous and, above all, rapid detection of pathogens in the stool and/or urine.

To solve this problem in keeping with the invention, an indicator device is proposed in which a test strip with at least one detector zone sensitive to specific pathogens can be mounted in a diaper, the detector zone being situated underneath a fluid-permeable diaper membrane arranged on the interior of the diaper facing the body.

The invention provides that a test strip comprising one or more detector zones sensitized to specific pathogens is directly integrated into a diaper. In case of suspicion of a gastrointestinal and/or urinary tract infection one thus obtains the possibility of guaranteeing a hygienic sample collection by using a diaper equipped according to the invention, which could be termed an "indicator diaper." The wetted test strips can be developed immediately after removal by a rapid test method. Thereby a diagnosis is available within a few minutes. The savings in time thus achieved [in comparison] to a conventional diagnosis after sending the sample to a diagnostic laboratory are considerable.

A particular advantage of the invention is that the sample need not be separately isolated and/or prepared. Incubation after all takes place "in situ" as it were. This takes advantage of the fact that the topmost layer of the diaper is generally constructed in the manner of a membrane in order to draw accumulating fluids away from the body surface as quickly and effectively as possible. Solid components are held back, while the fluid is allowed to

THIS PAGE BLANK (USPTO)

penetrate into deeper layers. Such a diaper membrane can be implemented either as a fine-gauge fabric or as a permeable film or the like.

Directly underneath this first membrane and, more particularly, in the crotch area where stool and urine naturally accumulate, the test strip with its sensitive zone is installed for the invention. From the stool excreted into the diaper, only the liquid component reaches the test strip, as desired. The detection of pathogens can take place immediately after removal of the wetted test strip. For this purpose, the test strip is developed in an appropriately adapted test method.

The special advantage of the indicator device according to the invention is consequently that sample preparation takes place already inside the diaper when stool or urine is excreted. After the removal of the test strip initially integrated into the diaper, the diagnostic detection is considerably faster than was possibly according to prior art. This allows a considerably therapeutic head start and is also particularly advantageous in terms of epidemiological hygiene.

An implementation of the indicator device of the invention is possible in principle in all types of diaper. Preferably, however, the mounting of a test strip takes place in a disposable diaper. The products available on the market have all been sufficiently well developed that fluids appearing upon excretion of stool is securely captured and bound by an absorbent layer placed under the innermost diaper membrane. By arranging the test strip according to the invention between the diaper membrane and the absorbent layer, wetting of the detector zone takes place before the fluid is taken up by the absorbent layer. The functioning of the diaper is thus not impaired. It is simultaneously assured by means of the high-quality membrane materials that are used that the detector zone is not contaminated by solid stool components.

The diaper expediently has a fluid-tight outer layer.

The handling of a diaper equipped according to the invention is eased in that the test strip is mounted so as to be detachable manually. Thus it can be easily removed without the aid of implements or the like. In this respect, a particularly preferred solution provides that the test strip has a handling section that projects from the diaper while in use. That means that the test strip is directed through the absorbent layer and, if necessary, the fluid-tight outer membrane in such a manner that it can be removed without having to first remove the diaper from the infant. Thereby, contamination from stool components is practically out of the question.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The fixation of the test strip mounted in the manner explained above is expediently accomplished in that the handling section is detachably fastened to the outside of the diaper. For this purpose, the test strip itself can be provided with a manually tearable perforation or, for instance, fastened to the outside of the diaper with a manually removable adhesive dot.

Alternatively, the outer layer of the diaper can comprise a manually openable removal window of the test strip. In this embodiment, the handling section of the test strip is accessible after the outside of the diaper has been torn open manually. The outer layer is expediently prepared in the vicinity of the removal opening such that this is possible without problems.

The detector zone of the test strip is preferably constructed so as to be sensitive to pathogens of gastrointestinal or urinary tract infections.

This is to be understood to mean both bacterial pathogens such as *salmonella*, streptococci, staphylococci, colibacteria and so on, as well as viral pathogens such as enteroviruses, rotaviruses, adenoviruses, astroviruses or the like. A diagnostic classification can be rapidly achieved by matching the sensitivity to given clinically relevant pathogens of gastrointestinal or urinary tract infections.

The diagnosis is accelerated by virtue of the fact that the test strip can be evaluated by a rapid test method.

With the arrangement of the invention, the invention opens up in principle the possibility of employing all forms of test strips for a great variety of pathogens causing clinically relevant symptoms with particular advantage to detect the pathogens in the early stages of an infection. In addition to the diagnosis of bacterial or viral infections, the detection of mycoses is also conceivable in principle with appropriately sensitized test strips.

As presented above, the use of test strips according to the invention for detecting microorganisms is particularly advantageous in the special application of the indicator diaper. The use of such test strips is by no means limited to this purpose, however, but can also take place in environmental technology, food processing or general hygienic monitoring. For the latter purpose, for instance, the detector zone of the test strip is sensitized to *salmonella* or *legionella*.

The test strip comprises a test membrane with a detector zone that has been pretreated with pathogen-specific capture antibodies and auxiliary reagents. The production of the test membrane is done by first coating it with roughly 0.2 μg capture antibody and drying it. A reaction control is also included.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The rapid test method for evaluating a wetted test membrane requires that it initially be dipped for approximately 2 min into a detector antibody solution (peroxidase-marked antibodies) or, alternatively, sprinkled with antibody solution. After being washed for 15 sec in wash solution, the test membrane is dipped for about 30 sec into substrate solution and immediately read.

If a biotinylated antibody is used, the strip is first dipped into an extravidine peroxidase solution for 2 min, instead of being dipped into substrate solution. Thereafter, the treatment with wash solution and substrate solution takes place, whereupon the readout can be done.

One embodiment of the test strip according to the invention for diagnosing gastrointestinal infections read as follows:

Reagents used:

Membrane:

Pall nylon 66, Biotyne B, 0.45 μm

Coating:

- Apply roughly 0.2 g capture antibody solution and 6 $\mu\text{g/mL}$ glucose oxidase in PBS (glucose oxidase Sigma G 6891 per spot and allow to dry.

- Saturate with 1% hydrolyzed gelatin (Sigma) in 0.01 mol/L K_3PO_4 ; 0.15 mol/L NaCl, (addition of 0.01% thimerosal) within 1 h at RT.

Antibodies used:

Rotavirus detection:

Monoclonal capture antibody Ro-F

Marked monoclonal detector antibody Ro-D

Adenovirus detection:

Rabbit capture antibody Ad-Rb

Marked monoclonal detector antibody Ad-D

Wash buffer:

0.01 mol/L 0.01 mol/L K_3PO_4 ; 0.15 mol/L NaCl with the addition of 0.05% Tween 20 (Sigma)

Substrate:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

0.39 mol/L TMB (94 mg/L), 0.55 mol/L glucose in 30% methanol, 0.035 mol/L citric acid 0.035 mol/L Na phosphate, pH 5.0 (TMB: Sigma T 2885).

An embodiment of a diaper designed according to the invention will be explained below in greater detail on the basis of the drawings. Shown in detail therein are

Figure 1, a view onto the inside of a disposable diaper;

Figure 2, a cross section in side view through a diaper as in Figure 1 in the state as worn.

Figure 1 shows a view onto the inside of a diaper according to the invention, which is shown spread out and is given as whole reference number 1. It is preferably constructed as a disposable diaper.

Fluid permeable diaper membrane 2, on top in this illustration and facing the body when the diaper is worn, is shown in a schematic pattern in the drawing.

Immediately below diaper membrane 2 in the area where stool and urine are usually discharged, a test strip 3 is arranged. It has a detector zone 31 that is shown here in cross-hatching and has been sensitized to medically relevant bacterial or viral pathogens.

Adjoining detector zone 3a, test strip 3 further comprises a handling section 3b that is drawn with dashes. This handling section 3b projects from the outer side of diaper 1, thus on the bottom in this drawing.

For application, diaper 1 is equipped with fastening means 4 such as Velcro closures and may if desired also have elastic waist or leg bands or the like if desired.

Figure 2 shows a diaper 1 according to Figure 1 in the applied state, the same reference numerals being used. It is clearly recognizable therein how test strip 3 with its detector zone 3a lies directly underneath fluid-permeable diaper membrane 2.

Underneath diaper membrane 2, diaper 1 has a suction layer 2, for instance, a nonwoven fabric or the like, that takes up fluid and is closed off on the outside by a fluid-tight outer layer 6, for instance a film or the like.

The illustration in Figure 2 shows particularly clearly how test strip 3 is guided to the outside through absorbent layer 5 and outer layer 6 with its handling section 3b. The latter is fixed there on outer layer 6 so as to be manually detachable with a perforation or an adhesive dot. If needed this bond can be easily separated by hand, so that test strip 3 can be pulled backwards out of diaper 1, as indicated by the dotted arrows.

The handling of the invention occurs in case of suspicion of a gastrointestinal or urinary tract infection by applying a diaper 1 in the usual manner. When stool and urine are excreted, the solid components are held back by

THIS PAGE BLANK (USPTO)

diaper membrane 2, so that the extracted suspension, possibly containing the bacterial and/or viral pathogens reaches detector zone 3a of test strip 3. The excess fluid is taken up by absorbent layer 5 as usual.

Detector zone 3a of test strip 3 has been pretreated with pathogen-specific capture antibodies and auxiliary reagents.

Immediately after excretion of stool or urine, handling section 3b is separated manually from outer layer 6 and the wetted test strip 3 is pulled out of the diaper. Detector zone 3a is now developed in a quick test, so that pathogen detection is possible within a very short time.

Diaper 1 according to the invention thus allows particularly quick and uncomplicated sample collection. Elaborate preparation of the sample to obtain an analyzable suspension is no longer necessary. With the appropriate quick tests, a diagnosis can even be performed in case of suspicion by medical laypeople at home or on an out-patient basis, so that rapid therapeutic measures can be initiated if required.

Claims

1. Indicator device for diagnostic detection of bacterial and/or viral and/or mycotic pathogens contained in stool and/or urine, characterized in that a test strip (3) with a detector zone (3a) sensitized to specific pathogens can be placed in a diaper (1), wherein detector zone (3a) is situated underneath a fluid-permeable diaper membrane (2) that is arranged on the inside of diaper (1) facing the body.

2. Indicator device according to Claim 1, characterized in that detector zone (3a) is positioned between diaper membrane (2) and an absorbent layer (5) underneath it which takes up fluid.

3. Indicator device according to Claim 1, characterized in that diaper (1) comprises a fluid-tight outer layer (6).

4. Indicator device according to Claim 1, characterized in that test strip (3) is fastened so as to be manually detachable.

5. Indicator device according to Claim 4, characterized in that test strip (3) comprises a handling section (3b) that projects outwards from diaper (1) in the inserted state.

6. Indicator device according to Claim 5, characterized in that handling section (3b) is separably fastened to the outside of diaper (1).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

7. Indicator device according to Claim 4, characterized in that outer layer (6) of diaper (1) comprises a manually openable removal window for test strip (3).

8. Indicator device according to Claim 1, characterized in that diaper (1) is constructed as a disposable diaper.

9. Indicator device according to Claim 1, characterized in that detector zone (3b) of test strip (3) is sensitive with respect to pathogens of gastrointestinal and/or urinary tract infections.

10. Indicator device according to Claim 1, characterized in that test strip (3) is constructed as a disposable test strip.

11. Indicator device according to Claim 1, characterized in that test strip (3) can be evaluated by a quick test method.

12. Use of a test strip with a detector zone sensitive to bacterial and/or viral and/or mycotic pathogens for the diagnostic detection of such pathogens in the stool, characterized in that test strip (3) can be placed in the area of a diaper (1) that is exposed to the liquid stool components.

13. Detection method for diagnostic detection of bacterial and/or viral and/or mycotic pathogens contained in stool and/or urine, characterized by the method steps that a test strip (3) with a detector zone (3a) sensitive to specific pathogens is preferably placed in a diaper (1), wherein detector zone (3a) is situated underneath a fluid-permeable diaper membrane (2), and in that after excretion of stool and/or urine has occurred, test strip (3) is removed from diaper (1) and developed in a quick test method.

//insert figures//

THIS PAGE BLANK (USPTO)